PORFIRIA ACUTĂ INTERMITENTĂ

Cristina Tiu, B.O. Popescu, Codruţa Ionescu, O. Băjenaru
Spitalul Universitar Bucureşti, Clinica de Neurologie

Pacienta BD, 26 ani, sex feminin, fumătoare, fără antecedente personale patologice sau heredocolaterale semnificative, s-a prezentat la camera de gardă pentru dureri abdominale difuze, debutate cu câteva ore înaintea internării, fiind suspicionată iniţial o boală inflamatorie pelvină. La camera de gardă prezintă două crize convulsive tonico-clonice generalizate şi este internată în clinica de Neurologie.

Examenul clinic general la internare: TA = 140/80 mm Hg, AV = 86/min ritmică, stare generală mediocră, limbă muşcată, abdomen destins de volum, mobil cu mişcările respiratorii, dureros la palpare, micţiuni fiziologice.

Examenul neurologic: aspect de hipotonie generalizată, fără deficit motor, fără ataxie sau modificare de reflexe osteotendinoase; pacienta somnolentă, uşor confuză.

S-au efectuat în urgenţă următoarele investigaţii:

Tomografia cerebrală computerizată: nu a pus în evidenţă modificări tomodensitometrice ale parenchimului cerebral; dedublare de septum pellucidum.

Examenul LCR: aspect limpede, clar, glicorahie 64 mg/dL (glicemie 70 mg/dL), proteinorahie 71 mg/dL (N: 0-65), leucocite 2/mmc, hematii 10/mmc.

Electroencefalograma: traseu de fond hipovoltat, ritm beta dominant, aspect de traseu de somn stadiile I şi II aproximativ 80% din traseu.

Probe biologice: leucocite 10.500 elemente/mmc, TGO: 108 U/l, TGP: 75 U/L, amilaze 164 U/L (normal), hiponatremie (Na = 122 mmol/l) şi hipopotasemie (K = 2,9 mmol/l).

În următoarele trei zile, tabloul clinic este dominat de durerile abdominale, pacienta rămânând somnolentă, fără să repete crizele convulsive.

Pentru investigarea durerii abdominale se efectuează:

Ecografie abdominală: meteorism abdominal, colecist gigant (90/35 mm), pereţi cu tendinţă la contur dublu, cu depozit biliar şi microcalculi.

Radiografie abdominală pe gol: aerocolie, aeroenterie, multiple imagini hidroaerice la nivelul întregului abdomen.

Consultul ginecologic şi chirurgical nu constată semne de inflamaţie pelvină sau abdomen acut.

În a patra zi de la internare, pacienta devine dezorientată temporo-spaţial, bradilalică, bradi-psihică şi dezvoltă deficit motor de intensitate paretică la nivelul tuturor membrelor, predominant la nivelul membrelor inferioare şi mai accentuat proximal. Reflexele osteotendinoase de aspect normal la internare se modifică: reflexe rotuliene abolite, celelalte reflexe global diminuate. Deficitul motor se însoţeşte de tulburări de sensibilitate subiectivă sub formă de parestezii şi hipoestezie algică la nivelul tuturor membrelor, predominant proximal.

Iniţial se interpretează simptomatologia ca fiind secundară unei poliradiculonevrite acute; pacienta primeşte tratament cortizonic (250 mg Solumedrol/zi, în perfuzie endovenoasă) şi efectuează o şedinţă de plasmafereză.

Examenul electromiografic nu evidenţiază modificări ale vitezelor de conducere motorie la nivelul nervilor tibial şi peronier bilateral. Se observă creşterea latenţelor distale pe nervul tibial bilateral.

Evoluţia se menţine severă, cu agravarea deficitului motor şi accentuarea durerilor abdominale, a ileusului paretic şi meteorismului abdominal. Se efectuează dozarea porfirinelor în urină/24 de ore care evidenţiază: uroporfirine 480 mg% şi acid delta aminolevulinic 125 mg%.

Se stabileşte diagnosticul de polineuropatie acută porfirinică în cadrul unei porfirii acute intermitente.

Se întrerupe orice medicaţie susceptibilă de a agrava atacul de porfirie. Pacienta primeşte aport crescut de glucoză per os şi intravenos (în total 400 gr zahăr/24 ore), Neurontin 600 mg/zi, Bloxan 100 mg/zi, soluţii corectoare pentru menţinerea homeostaziei hidroelectrolitice.

Evoluţia a fost favorabilă, sindromul algic abdominal s-a remis, iar deficitul motor s-a ameliorat semnificativ, astfel încât după trei săptămâni pacienta s-a externat fiind capabilă să se deplaseze cu sprijin unilateral pe distanţe scurte.

DISCUŢII

Porfiria acută intermitentă aparţine tulburărilor de biosinteză a hemului. Aparţine de asemenea porfi-

riilor hepatice, deoarece defectul enzimatic se găseşte în principal la nivelul celulei hepatice.

Biosinteza hemului are loc în special la nivelul măduvei osoase (în eritrocite) şi al ficatului (aproximativ 15% din producţia totală de hem). Hemul eritrocitar este utilizat la producerea hemoglobinei, iar cel hepatic în special la formarea citocromului P 450.

Dintre cele opt enzime care catalizează biosinteza hemului, prima şi ultimele trei se găsesc în mitocondrie, iar restul în citozol (figura 1).

Pacienţii cu porfirie acută intermitentă prezintă o scădere cu 50% a activităţii porfobilinogen deaminazei (PBDG) şi, consecutiv, creşterea excreţiei urinare de acid delta amino levulinic (ALA) şi porfobilinogen (PBG), în special la formele manifeste clinic (aceasta reflectând hiperproducţia hepatică). Transmisia este autosomal dominantă, iar prevalenţa formelor simptomatice variază între 3-7/100.000 de locuitori, cu un vârf de prevalenţă în nordul Suediei (60-100 cazuri/ 100.000 locuitori) motiv pentru care afecţiunea poartă şi numele de porfirie suedeză.

Mutaţiile genetice sunt numeroase (peste 150), dar nu toate la fel de frecvente, dintre aceste mutaţii unele fiind descrise la un singur pacient. Aproximativ 40% dintre mutaţii se situează pe exonii 10 şi 12 ai genei pentru PBGD, situată pe cromozomul 11.

Marea majoritate a celor care moştenesc deficitul de PBDG rămân asimptomatici, pentru declanşarea atacurilor acute de boală fiind necesară acţiunea unor factori precipitanţi, farmacologici sau nutriţionali, care interferă cu biosinteza hemului. Deoarece boala rămâne latentă la mulţi indivizi, este explicabil de ce adesea nu avem istoric familial de boală. Manifestările clinice la pacienţii heterozigoţi sunt mai frecvente la femei decât la bărbaţi şi apar de regulă după pubertate, în general în a treia sau a patra decadă de viaţă. Apariţia atacurilor acute de porfirie la copii constituie o raritate.

Factorii precipitanţi pot fi foarte variaţi. Cel mai frecvent implicate sunt medicamentele, dar şi factori endocrini, aportul scăzut de carbohidraţi, anemia feriprivă, infecţiile, intervenţiile chirurgicale, stresul psihic sau fumatul pot contribui la declanşarea unui atac.

Relaţia multitudinii de medicamente cu porfiria este greu de stabilit cu certitudine pentru fiecare dintre ele. Acumularea de informaţii a permis alcătuirea unor liste, care grupează de regulă medicamentele în patru grupe: contraindicate, potenţial nesigure, probabil sigure şi sigure. Aceste liste sunt disponibile în diferite manuale de specialitate [(1, 2, 3) sau pe site-ul Fundaţiei Americane pentru Porfirie www. enterprise.net/ apf]. Din grupa celor contraindicate reamintim barbituricele, inhibitorii de enzimă de conversie, blocanţii canalelor de calciu, antiinflamatoarele nesteroidiene, majoritatea anticonvulsivantelor, progestativele, metoclopramidul, antibioticele din clasa sulfonamide s.a.

Pacienta pe care o prezentăm era fumătoare. Un studiu efectuat în Marea Britanie pe 144 de pacienţi cu porfirie acută intermitentă care erau fumători (4) a relevat o asociere între fumat şi atacurile repetitive de boală. Explicaţia rezidă în efectul inductor asupra enzimelor citocromului P 450 hepatic şi asupra sintezei hemului exercitat de hidrocarburile policiclice aromatice la care sunt expuşi fumătorii; cererea crescută de hem nu poate fi asigurată datorită deficitului de PBDG, ceea ce duce la acumularea precursorilor şi declanşarea atacului acut de porfirie.

Alţi factori precipitanţi care intră în discuţie sunt o posibilă colecistită, având în vedere aspectul ecografiei abdominale şi leucocitoza, deşi consultul chirurgical a infirmat diagnosticul, precum şi carenţa nutriţională, pacienta provenind dintr-un mediu social defavorizat.

Experimente pe animale au arătat ca denutriţia induce hem oxigenaza (5), care poate determina depleţia rezervelor hepatice de hem şi contribuie la inducţia ALA – sintetazei. De asemenea, carenţa de fier, chiar moderată, determinată, de exemplu, de cicluri men-

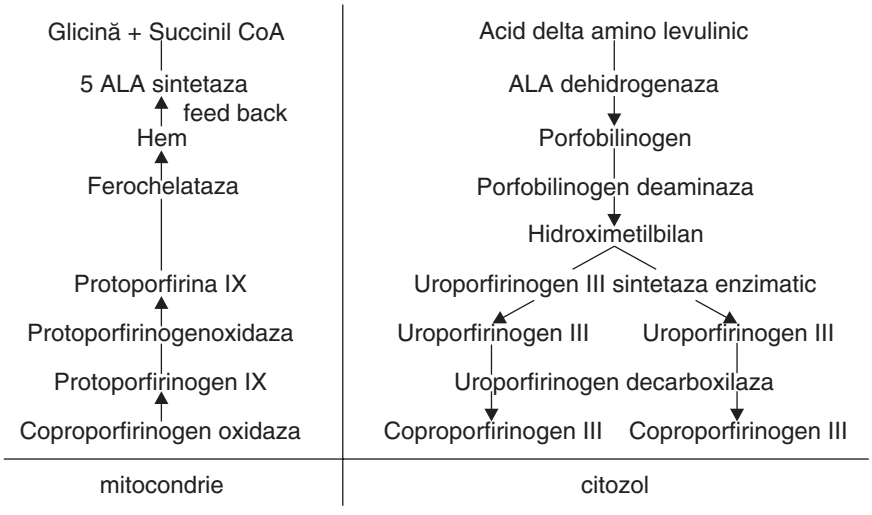

Figura 1
Biosinteza hemului (1)

struale abundente la femei, trebuie avută în vedere, deşi nu se cunoaşte cu exactitate influenţa acesteia asupra biosintezei hemului hepatic.

Evoluţia cu agravare în primele zile de la internare poate fi interpretată în contextul în care pacienta a primit o serie de medicamente, printre care Metoclopramid ca antiemetic şi Carbamazepină ca anticonvulsivant.

Corticosteroizii figurează pe lista medicamentelor ce pot fi administrate în porfirie (1), dar există şi lucrări ce susţin ideea că aportul exogen de steroizi, prin inducţia enzimatică exercitată de anumiţi metaboliţi asupra ALA-sintetazei, poate declanşa un atac acut de porfirie (6), de aceea şi administrarea de Solumedrol a fost întreruptă după stabilirea diagnosticului de porfirie.

Manifestările clinice ale bolii sunt nespecifice şi se datorează afectării sistemului nervos periferic, central şi autonom. Debutul bolii poate determina confuzii de diagnostic, în special cu patologia abdominală, datorită durerilor severe, difuze, ce pot avea aspect colicativ. Durerea apare în 85-95% dintre cazuri şi este cel mai adesea semnul clinic inaugural al unui atac acut de porfirie (7), cazul prezentat încadrându-se în tiparul clasic al bolii. Tahicardia, de asemenea, apare în 80% din cazuri, fiind determinată de o secreţie crescută de catecolamine (8). Durerile abdominale sunt însoţite şi de alte simptome gastrointestinale cum ar fi greaţa, vărsăturile şi semne de ileus. Pot apărea disurie şi retenţie urinară, iar urina este colorată brun închis. Deoarece fenomenele descrise au la bază o suferinţă neurologică şi nu una inflamatorie, febra şi leucocitoza lipsesc, sau sunt moderate. Neuropatia autonomă poate determina hipotensiune arterială ortostatică, iar hipertensiunea, transpiraţiile excesive şi tremorul fin pot fi consecinţa hipersecreţiei de catecolamine.

Pacienţii pot prezenta dureri ale extremităţilor, descrise ca şi dureri musculare, datorate în fapt neuropatiei porfirinice.

Polineuropatia acută porfirinică este predominant motorie şi este mai degrabă de tip degenerescenţă axonală, decât de tip demielinizant (9), fapt reflectat de aspectul examenului electromiografic, cu viteze de conducere motorii normale. Pot exista şi manifestări sensitive cu zone de hipoestezie sau cu manifestări subiective de tip parestezii sau disestezii. Distribuţia deficitului motor este predominant proximală, mai accentuată la membrele superioare faţă de cele inferioare (cazul prezentat de noi prezenta deficit motor predominant proximal, dar mai accentuat la membrele inferioare, unde a şi recuperat doar parţial). Nervii cranieni cel mai frecvent afectaţi sunt nervul vag şi nervul facial.

O manifestare mai puţin frecventă, dar care poate fi inaugurală, este cecitatea corticală, datorată vasospasmului (10) şi reversibilă sub tratamentul atacului acut de porfirie.

Evoluţia manifestărilor neurologice este foarte variabilă, de la rezoluţie completă în câteva zile, până la deces prin paralizie bulbară şi respiratorie sau, uneori, prin aritmie cardiacă. Atacurile de porfirie tind să păstreze acelaşi aspect clinic la un singur pacient, iar atacurile recurente se pot însoţi de deficite neurologice reziduale, care sunt agravate suplimentar de un nou atac (7).

Afectarea sistemului nervos central este, şi ea, foarte variabilă. Anxietatea, insomnia, depresia, dezorientarea, halucinaţiile şi manifestările psihiatrice de tip paranoic pot fi foarte severe în timpul atacurilor acute, punând problema diagnosticului diferenţial cu afecţiuni psihiatrice.

În cazul pacientei noastre, în afara dezorientării temporo-spatiale, a somnolenţei şi a bradipsihiei, o problemă au constituit-o crizele convulsive. Apariţia crizelor convulsive în atacul acut de porfirie poate fi datorată porfiriei în sine sau hiponatremiei, care apare frecvent la aceşti pacienţi şi a fost prezentă şi în cazul de faţă (Na = 122 mmol/l). Crizele convulsive necesită o atenţie specială în ceea ce priveşte terapia, singurul anticonvulsivant considerat până în prezent ca sigur pentru a fi administrat la pacienţi cu porfirie fiind gabapentina (Neurontin) (11). Este important să decidem dacă tratăm pacienţii cronic cu anticonvulsivante, sau doar pe durata atacului acut de porfirie, considerând că crizele au fost mai degrabă secundare diselectrolitemiei.

Hiponatremia poate avea mai multe cauze, dintre care amintim pierderile de sodiu pe cale digestivă, aport insuficient, pierderi renale determinate de un posibil efect nefrotoxic al acidului delta amino levulinic la nivel tubular şi secundar unui sindrom de secreţie inadecvată de hormon antidiuretic, acesta din urmă fiind susţinut de unele studii care au evidenţiat leziuni în nuclei supraoptici din hipotalamus (12).

Mecanismele prin care este afectat sistemul nervos nu sunt complet elucidate. Există mai multe ipoteze, dintre care cea mai larg acceptată conferă un rol neurotoxic acidului delta amino levulinic şi porfobilinogenului. ALA este captat mai uşor de sistemul nervos periferic care nu este protejat de o barieră hemato-nervoasă, fiind expus unor concentraţii apropiate de cele serice (13). De asemenea, ALA este similar ca structură cu GABA şi poate interacţiona cu receptorii GABA, deşi încă nu este clar în ce mod această interacţiune poate determina suferinţa neuronală (14).

Alte posibile mecanisme vizează deficitul de hemoproteine, printre care nitric oxid sintetaza, ceea ce duce la scăderea producţiei de oxid nitric şi la posibilitatea apariţiei vasospasmului, responsabil de unele manifestări cerebrale reversibile, evidenţiate prin rezonanţă magnetică.

Testele de laborator sunt esenţiale pentru stabilirea diagnosticului de porfirie. Ele se pot grupa în trei categorii:

- dozarea nivelurilor crescute ale precursorilor de porfirine;
- măsurarea activităţii porfobilinogen deaminazei la nivel eritrocitar;
- identificarea mutaţiilor genetice.

În mod curent, se utilizează o serie de teste din prima categorie, teste ce pot determina precursorii de porfirină în ser sau urină, prin metode calitative, bazate pe metode cromatografice sau cantitative, spectrofotometrice. Prezenţa unor nivele normale de PBG sau ALA exclude diagnosticul de porfirie. Este important să nu supraevaluăm valoarea diagnostică a unor anomalii minime în nivelul porfirinelor, fapt ce ar conduce la un diagnostic fals pozitiv de porfirie şi ar abate atenţia de la adevărata cauză a simptomatologiei pacientului. Specificitatea nivelurilor crescute de porfirine urinare este mai scăzută decât a celor serice, cele urinare putând fi determinate şi de afecţiuni hepatice sau ale măduvei hematogene. Creşterea excreţiei de porfobilinogen duce, secundar, la creşterea nivelului de uroporfirină, care se formează din acesta pe o cale non-enzimatică (1). Excreţia urinară de PBG este de 50-200 mg/zi în timpul unui atac, iar nivelul ALA la aproximativ jumătate din valoarea PBG. Coproporfirinele au valori normale, ceea ce permite diferenţierea de alte forme de porfirie.

Măsurarea activităţii PBGD eritrocitare are un rol scăzut în confirmarea diagnosticului de porfirie acută intermitentă, deoarece nivelurile normale ale acesteia nu exclud prezenţa bolii, iar depistarea unor niveluri scăzute nu permite diferenţierea formelor acute de cele latente.

Analiza mutaţiilor genetice nu este, evident, o practică de rutină. Necesită dotări speciale şi se poate efectua pentru depistarea purtătorilor sănătoşi în familia

Tabelul 1

Clasificarea porfiriilor umane asociate cu defecte enzimatice specifice ale biosintezei hemului (1)

Porfiria	Defect enzimatic	Clasificare	Transmitere	Simptomatologie principală	Biochimie		
					Eritrocite	Urină	Scaun
PAD Porfiria prin deficit de 5 ALAD	**ALAD** 5-amino levulinic dehidrogenaza	Hepatică	AR	Neurovisceralã	Zn-protoporfirina	ALA- Coproporfirina	
PAI Porfiria acută intermitentă	**PBGD** Porfobilinogen deaminaza	Hepatică	AD	Neurovisceralã		ALA, PBG, Uroporfirina	
PEC Porfiria eritropoetică congenitală	**UROS** Uroporfirinogen III sintetaza	Eritropoetică	AR	Fotosensibilitate cutanată	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I Coproporfirina I	Coproporfirina I
PCT Porfiria cutanea tarda	**UROD** Uroporfirinogen decarboxilaza	Hepatică	AD	Fotosensibilitate cutanată		Uroporfirina Heptacarboxil porfirina	Isocoproporfirina
PHE Porfiria hepatoeritropoetică	**UROD**	Hepatică *	AR	Fotosensibilitate cutanată	Zn-protoporfirina	Uroporfirina Heptacarboxil porfirina	Isocoproporfirina
CPH Coproporfiria ereditară	**CPO** coproporfirinogen oxidaza	Hepatică	AD	Neurovisceralã & ocazional fotosensibilitate cutanată		ALA, PBG, Coproporfirina	
PV Porfiria variegata	**PPO** protoporfirino-gen oxidaza	Hepatică	AD	Neurovisceralã & ocazional fotosensibilitate cutanată		ALA, PBG, Coproporfirina	Coproporfirina Protoporfirina
PEP Porfiria eritropoetică	Ferochelataza	Eritropoetică	AD	Fotosensibilitate cutanată	Protoporfirina liberă		Protoporfirina

unui pacient sau pentru diagnosticul prenatal al porfiriei, folosind culturi de celule din lichidul amniotic.

Diagnosticul diferenţial este foarte bogat şi implică două direcţii:

- diferenţierea porfiriei acute intermitente de alte patologii cu simptomatologie asemănătoare, de exemplu: abdomenul acut chirurgical (apendicită, pancreatită, colecistită litiazică), polineuropatii cu evoluţie acută sau subacută (poliradiculonevrită acută Guillain Barre, saturnismul s.a), sau encefalopatii de altă etiologie.
- Diferenţierea porfiriei acute intermitente de alte forme de porfirie (tabelul 1).

Tratamentul cuprinde o latură profilactică, de prevenire a atacurilor acute, prin evitarea factorilor precipitanţi şi o parte adresată episoadelor de acutizare a bolii.

Pentru atacul acut de porfirie, hemul şi aportul crescut de carbohidraţi sunt considerate terapii specifice, deoarece blochează producţia de ALA-sintetază şi scad nivelul urinar al ALA şi PBG.

Iniţial se consideră necesară administrarea hemului doar în cazurile care nu se ameliorează după administrarea de glucoză, dar recomandările actuale sunt de iniţiere cât mai precoce a terapiei cu hem (15), cu atât mai mult cu cât manifestările neurologice devin mai greu reversibile în cazul instituirii tardive a tratamentului.

Hemul nu trebuie administrat înainte de confirmarea diagnosticului de porfirie, deoarece scăderea marcată a nivelurilor urinare ale ALA şi PBG pot împiedica stabilirea diagnosticului. În România, preparatele de hem nu sunt disponibile, dar în alte ţări există trei tipuri de soluţii perfuzabile: de hematină, hemalbumină şi hemarginat.

Soluţiile de hematină sunt instabile şi au reacţii adverse relativ frecvente printre care se numără febră, hemoliză, flebită de cateter, colapsul circulator şi necroza tubulară renală (16). Hemalbumina şi hemarginatul au mai puţine reacţii adverse şi sunt mai stabile; doza pentru hemarginat este de 3 mg/kgc/zi, timp de patru zile.

Administrarea repetată de hem poate induce sinteza de hemoxigenază, cu reducerea eficienţei terapeutice, de aceea se poate asocia un inhibitor de hemoxigenază cum ar fi staniu protoporfirina sau staniu mezoporfirina (17).

Administrarea dozelor mari de carbohidraţi (400-600 gr/zi) se poate face combinat, p.os şi i.v. În cazul unui atac prelungit, dieta trebuie completată cu toate principiile nutritive.

În afara tratamentului specific, în atacul acut se administrează medicaţie simptomatică (antialgică, anxiolitică, antiaritmică, anticonvulsivantă) care trebuie selectată cu atenţie dintre medicamentele considerate *permise* pacienţilor cu porfirie.

Prognosticul acestor pacienţi depinde de frecvenţa şi severitatea atacurilor, uneori handicapul neurologic rezidual fiind marcat. Recunoaşterea rapidă a simptomatologiei, diagnosticarea şi instituirea precoce a terapiei pot limita deficitele neurologice şi pot ameliora prognosticul acestor pacienţi.

BIBLIOGRAFIE

1. **Anderson KA, Shigeru S, Bishop DF, Desnick RF** – Disorders of heme biosynthesis in Scriver and Beaudet. *The metabolic and molecular bases of inherited diseases*, Mc Graw Hill, 2001, 2991-3062.
2. **Adams & Victor's** – *Principles in Neurology*, 1389-1341, Mc Graw Hill, 2001.
3. **Tierney LM, McPhee SJ** – Diagnostic şi tratament în practica medicală, Mc Graw Hill, 2001,1322-1328.
4. **Pantuck EJ, Hsiao KC, Maggio A et al** – Effect of cigarette smoking on phenacetine metabolism. *Clin. Pharmacol Ther*, 15, 9, 1974.
5. **Thaler MM, Dawber NH** – Stimulation of bilirubin formation in newborn rats, by fasting and glucagons. *Gastroenterology,* 72:312, 1977.
6. **Anderson KA, Bradlow HL, Sassa S, Kappas A** – Studies in porphyria VIII. Relationship of the 5 a-reductive metabolism of steroide hormones to the clinical expression of the genetic defect in acute intermittent porphyria. *Am J Med,* 66: 644, 1979.
7. **Goldberg A** – Acute intermittent porphyria. A study of 50 cases. *QJM,* 28; 183, 1959.
8. **Beal MF, Atuk NO, Westphall TC, Turner SM** – Catecholamine uptake, accumulation and release in acute intermittent porphyria. *J Clin Invest,* 60, 1141, 1977.
9. **Ridley A** – Porphyric neuropathy, in Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, Bunge R (eds). *Peripheral neuropathy*. Philadelphia, WB Saunders, 1984, 1704.
10. **Kupferschmidt H, Bont A, Schnorf H, Landis T et al** – Transient cortical blindness and bioccipital brain lesions in two patients with acute intermittent porphyria. *Ann Intern Med,* 123: 598, 1995.
11. **Hahn M, Gildmeister OS, Krauss GL et al** – Effect of new anticonvulsant medications on porphyrin synthesis in cultured liver cells: Potential implications for patients with acute porphyria. *Neurology,* 49: 97, 1997.
12. **Pelroth MG, Tschudy DP, Marver HS et al** – Accute intermittent porphyria – new morphologicand biochemical findings. *Am J Med,* 41: 149, 1966.
13. **Meyer UA, Schuurmans MM, Lindberg RLP** – Acute porphyries: Pathogenesis of neurological manifestations. *Semin Liver Dis,* 18:43, 1998.
14. **Muller VE, Snyder SH** – d aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria. *Ann of Neurol,* 2:340, 1977.
15. **Bissel DM** – Treatment of acute hepatic porphyria with hematin. *J Hepatol,* 6:1, 1988.
16. **Goetsch CA, Bissel DM** – Instability of hematinused in the treatment of acute hepatic porphyria. *N Engl J Med,* 315: 235, 1986.
17. **Dover SB, Graham A, Fitzimons E, Moore MR** – Tin protoporphyrin prolongs the biochemical remission produced by hemarginate in acute hepatic porphyria. *Gastroenterology,* 105: 500, 1993.